

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

N° 565

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Joseph

RABINZON I.

Né le 28 Mars 1910, à Bacau (Roumanie)

Elimination urinaire des hormones sexuelles chez les cancéreux (Dédutions théoriques)

Président de Thèse : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1936

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

RABINZON I.

Né le 28 Mars 1910, à Bacau (Roumanie)

Elimination urinaire des hormones sexuelles chez les cancéreux

(Dédutions théoriques)

Présiaent de Thèse : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri).Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.) ..Pathologie médicale.
 BOULINPathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ..Pathologie médicale.
 DOGNONPhysique.
 FEYUrologie.
 GALLIARDParasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYETPhysiologie.
 GIROUDHistologie.
 HAGUENAUPathologie médicale.
 HALPHENOto-rhino-laryngologie.
 HAZARDPharmacologie.
 HUGUENINAnatomie pathologique
 JOANNONHygiène.
 LABBE (Henri) ..Chimie biologique.
 LACOMMEObstétrique.
 LANTUEJOUL ..Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy)..Pathologie médicale
 LEMAIREPathologie expérimentale.
 LEVEUFPathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVYPharmacologie.
 LEVY-VALENSI .Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAUPathologie médicale.
 MOULONGUET ..Pathologie chirurgicale.
 MOUQUINPathologie médicale.
 OBERLINGAnatomie pathologique.
 PETITDUTAILLISPathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE ...Médecine Légale.
 PORTESObstétrique.
 RICHETPhysiologie.
 SANNIEChimie biologique.
 SENEQUEPathologie chirurgicale.
 TROISIERPathologie expérimentale.
 TURPINPathologie médicale.
 VIGNESObstétrique.
 WILMOTHPathologie chirurgicale.
 BEZANÇON (J.) Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale.
 BUSQUETPharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.Physiologie.

MM.

LEROUXAnatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIREParasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE			
RY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

Vaillante collaboratrice et courageuse compagne, nous dédions ce travail... prélude « du travail » que nous mènerons ensemble.

A MON FILS

A MES PARENTS

Dont l'effort inlassable, l'appui continu et les encouragements incessants ont entretenu notre orientation médicale ; qu'ils trouvent ici notre modeste reconnaissance et l'expression sincère de notre amour filial.

A MES BEAUX-PARENTS

Dont l'esprit de compréhension et la façon dont ils savent réveiller et stimuler notre initiative, sont pour nous d'un précieux réconfort ; témoignage de notre profonde affection.

AUX MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur L. TANON
*Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive
à la Faculté de Médecine
Membre du conseil supérieur d'Hygiène
du département de la Seine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur*

En respectueux hommage pour
l'honneur qu'il nous a fait en accep-
tant la présidence de notre thèse.

A Monsieur le Docteur ARON
*Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine de Strasbourg*

Qui a eu l'obligeance de nous faire
connaître le stade de ses travaux et
qui a bien voulu nous fournir quel-
ques indications et éléments utiles
pour notre thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre profond respect et recon-
naissance.

A Monsieur le Docteur DOUAY
Médecin consultant de l'Hôpital Saint-Louis

Qui a bien voulu nous donner des
éclaircissements de sa pratique et de
ses vues personnelles, témoignage de
nos remerciements.

INTRODUCTION

Nous n'apportons dans ce travail aucun fait personnel. Aucune expérience propre.

Les circonstances ne se sont pas prêtées pour cela.

Nous le regrettons vivement, car une expérience surveillée par nous-même nous aurait permis d'affirmer certaines choses, de soutenir certaines déductions, d'affirmer certaines façons de voir. C'est ce que nous n'avons pas osé faire au cours de ce travail. Ce dernier ne veut être qu'une analyse théorique succincte, des expériences et des déductions des auteurs dont l'attention a été occupée par cette « curieuse présence » d'hormones sexuelles dans les urines des cancéreux.

Nous n'avons fait que « mettre ensemble » expériences et observations éparses dans la littérature médicale et touchant de près cette intéressante question.

Concernant les déterminants biologiques du cancer, l'intelligence médicale — dans son souci d'apaiser « la douleur de la vie » — s'emploie vaillamment à construire une théorie de plus en plus cohérente, de plus en plus jeune et où les ressources de l'imagination se rencontrent avec les reflets du raisonnement calme de l'observation.

Le « nanisme » et le « gigantisme » cellulaire —

qu'on aperçoit sur la plage d'une même coupe histologique et qui constitue le comportement anarchique de « l'activité désordonnée » de la cellule néoplasique, reste encore inexpliqué.

Il nous a paru, au cours de notre dissertation théorique, de voir entre les différents faits d'observation que nous avons cités un enchaînement cohérent pouvant « expliquer » ou apporter quelques éclaircissements sur l'allure désordonnée de la cellule cancéreuse.

Nous avons noté cela impartialement (malgré que nous sommes intellectuellement attaché à ces vues) et dans nos « déductions théoriques » nous avons cru découvrir « *la suite* » de cet enchaînement.

« Les faits » — éléments de notre analyse — paraissent concorder avec ces données théoriques.

Ils paraissent s'expliquer et se compléter les uns les autres. Nous espérons que des travaux ultérieurs compléteront notre très petit travail et développeront davantage cette question en apportant avec des nouvelles précisions, un nouvel espoir pour la compréhension du problème auquel notre sujet s'attache.

ELIMINATION URINAIRE DES HORMONES SEXUELLES CHEZ LES CANCEREUX

Les travaux d'*Aschheim* et *Zondek* sur l'élimination urinaire — pendant la gestation — des hormones sexuelles, et d'où est dérivé le diagnostic biologique de la grossesse, ont attiré l'attention d'un grand nombre d'auteurs.

Si « la formule hormonale » de cette élimination a été définitivement fixée, et si le diagnostic de la grossesse est grandement aidé par la réponse de la « réaction ovarienne », les recherches sur l'élimination urinaire des hormones ont été étendues à différents états pathologiques, lesquels sont probablement l'expression d'une hyperfonction.

Dans son article : « *Krebs und Hypophyse* » (Med. Kl. 1930) sur lequel nous aurons l'occasion de revenir plus loin, *Engel* affirme avoir noté — au cours de ses travaux sur le rôle prolifératif de l'hypophyse — plusieurs réactions de grossesse dans quelques cas de cancer et en dehors de l'état de gestation. Reprenant ses expériences, à la suite d'A.-Z., il injecte méthodiquement, et suivant la technique de ces derniers, à des souris blanches, de l'urine provenant d'un cancéreux et recherche minutieusement les modifications génitales de la souris.

Dans toutes ses expériences il note des modifications macroscopiques et microscopiques qu'il résume de la façon suivante dans l'article que nous citons :

« Dans tous les cas de cancer que nous avons expérimenté, nous avons pu établir une forte augmentation de l'utérus, de l'ovaire et des trompes, de même qu'une forte hyperhémie. L'ovaire présentait une surface irrégulière. Dans un cas de cancer de l'utérus, on a observé des points hémorragiques.

« Nous avons, en somme, observé les modifications que Zondek attribue à l'action du Prolan A. Dans certains cas l'effet était tellement indubitable qu'une injection de 1/2 cc., pendant 3 jours, d'urine de cancéreux a suffi pour produire une réaction positive sans contrôle. »

Il s'agissait, dans la majorité des cas de cancer de l'utérus et du sein ; un seul cas de cancer de la langue. Les conclusions d'Engel sont décisives.

La « réaction ovarienne » de l'urine des cancéreux est si frappante qu'Engel n'hésite pas de la proposer comme test biologique. Toutes les fois, dit-il, qu'on rencontre une « réaction de grossesse », en dehors de l'état de gestation — chez la femme — et d'une manière générale chez l'homme, il faut penser au cancer.

Dans l'examen analytique que nous nous proposons nous essayerons de schématiser l'évolution de la question et sa portée théorique — peut-être pratique — pour la compréhension du problème du cancer.

Aschheim et *Zondek*, en étudiant les effets des sécrétions hypothysaires sur la sphère génitale, concluent à l'identité de ces hormones avec celles qui s'éliminent dans les urines des femmes enceintes. Quant aux effets des urines des cancéreux, ils croient à la similitude avec la réaction de la grossesse, sans affirmer pourtant sa spécificité.

Ferro (Tumori n° 6) voulant vérifier la véracité des recherches d'Engel — qui, corroborant, comme nous avons vu, ses travaux avec « la réalité » de cette élimination, croyait pouvoir attribuer à l'hypophyse une action stimulatrice sur la prolifération néoplasique — envisage une série d'expériences de contrôle.

Il expérimente avec de l'urine de femmes et d'hommes atteints de néoplasie maligne ou bénigne, à siège divers dont le diagnostic a été fait auparavant soit cliniquement, soit radiologiquement, soit au moyen de prélèvements biopsiques.

Les urines sont prélevées aseptiquement par cathétérisme et injectées à des lapines de trois semaines environ.

Il pratique en tout 6 injections sous-cutanées, administrées de la façon suivante : deux injections dans la première journée, trois dans la seconde et une dans la troisième.

A la première lapine il injecte 0 cc. 20.

A la deuxième lapine il injecte 0 cc. 25.

A la troisième lapine il injecte 0 cc. 30.

A la quatrième lapine il injecte 0 cc. 30.

A la cinquième lapine il injecte 0 cc. 40.

A chaque épreuve il a eu soin de comparer ses résultats à un animal témoin. Pour le même but et en guise de contrôle il injecte parallèlement l'urine ainsi préparée à une souris en période de repos sexuel.

Chaque animal a été sacrifié au bout de 100 heures du début de l'expérience et il pratiquait attentivement l'examen macroscopique et microscopique du tractus génital en portant une attention spéciale sur l'ovaire.

Les résultats de ses expériences conduites, pourtant, avec des précautions rigoureuses et qui ont porté sur 35 cas (dont 20 corcinomes, 5 épithéliomas, 4 sarcomes, 1 adénocarcinome, 1 lipome, 1 noeoblastome de la région sous-orbitaire) ont été presque négatifs et s'opposaient du tout au tout à ceux catégoriquement positifs cités par Engel...

Dans aucun cas les urines récoltées chez les sujets cancéreux ne lui semblaient donner des modifications génitales de ses animaux d'expérience... Et cela malgré l'augmentation de la dose d'urine, pour obvier à la trop faible dilution, éventuelle, des hormones urinaires...

Pour édifier une vérité biologique, pour pouvoir essayer des déductions et orienter nos connaissances dans une certaine voie n'est-il pas nécessaire de recevoir avec réserve et avec prudence aussi bien l'« affirmation parfaite » que la « négation absolue » ?

Le biologiste doit savoir patienter et contrôler, vérifier et refaire ses expériences. Il apprend à choisir son matériel, trier les conditions d'expériences, retoucher là, apporter des modifications ici. Sa technique

prend ainsi une forme définitive. Et ses résultats convergent vers un même point. C'est ainsi qu'on arrive à avoir le maximum de vérité sur un problème dont on contrôle les termes, le maximum de certitude quant à la portée des résultats.

C'est ce qui est arrivé avec tant d'autres problèmes biologiques.

C'est ce qui arrive encore avec la question qui nous occupe — et qui n'est qu'une des antennes de cet angoissant problème qu'est le cancer.

On a eu des réactions positives avec des urines de cancéreux. C'est un fait. Qui n'est pas du domaine du hasard... ou de la coïncidence inexpliquée. Le fait doit être minutieusement contrôlé et recherché. Les recherches continuent et la technique définitive commence à se dessiner comme nous allons le voir.

Sternberg et *Moscowitz* ne nient point la positivité de la réaction ovarienne par injection d'urine néoplasique. Ils affirment, au contraire, catégoriquement, avoir obtenu la réaction I de Zondek dans un grand nombre de cas, surtout dans le cancer génital, exception faite pour le chorio-épthéliome et le teratome, où les réactions II et III d'A.-Z. étaient à leur tour positives.

« Il nous a semblé intéressant », disent de leur côté MM. Harde, Henri et Batier, dans leur C.R. de la Soc. Biol. « de voir si la folliculine existe aussi chez les cancéreux, puisque ceux-ci présentent également des cellules en état de multiplication active ».

Ils se proposent, à cet effet, d'étudier les effets que l'injection d'urine — provenant des états néoplasiques

— a sur la sphère génitale des souris et examinent un total de 23 sujets atteints de cancer — dont 12 femmes et 11 hommes.

Ils traitent les échantillons d'urine suivant la méthode d'*Allen* et *Doisy* : 1) par l'alcool ; 2) concentration par extractions successives au chloroforme.

Un premier lot de 9 femmes.

Urines du matin.

Age des malades : 45-55 ans.

Siège du cancer : utérus, 8 cas ;; sein 1 cas.

Résultats :

3 réactions positives.

2 réaction positives (partiellement).

3 réaction négatives.

Second lot : trois femmes

a) *malade âgée de 79 ans.*

Siège : néoplasme de la tempe droite.

Résultat : réaction fortement positive à la dose de 2 cc. d'urine non concentrée.

b) *malade âgée de 67 ans.*

Siège : lésion du nez.

Résultat : réaction positive; dose de 25 cc. d'urine non concentrée.

c) *malade âgée de 80 ans.*

Siège : Epithélioma de la peau du front.

Résultat : réaction positive au taux de 2 cc. d'urine non concentrée.

Troisième lot : 11 hommes

Résultat : pas de réactions positives en partant des urines non concentrées.

Mais l'injection faite avec des extraits chloroformiques (dans lesquels la concentration est augmentée 15-20 fois) a fourni trois réactions partiellement positives. (Notons, en passant, et cela peut avoir son importance, que deux des trois hommes présentant des réactions positives avaient été traités par le radium ou les rayons X; observation à rapprocher de celle de MM. Fiessinger et Moricard, dont nous parlerons plus loin.)

Les travaux de M. Aron, de Strasbourg, sont venus faire le point sur cette question, importante, aussi bien par sa signification biologique que, et surtout, par les principes pathogéniques nouveaux qu'elle inspire quant aux déterminants de la cellule cancéreuse — et de cette dysharmonie sociale-tissulaire — dont elle est l'origine.

Dans une première série d'expériences (C.R. Soc. Biol. 1934) M. Aron constate la présence — dans les urines des cancéreux — de taux élevés de « gonado-stimuline » active sur l'ovaire.

« On savait déjà, écrit cet auteur, sur la base des travaux de Zondek, Engel, etc., que l'urine des femmes porteuses de carcinome génital donne souvent une réaction d'A.-Z. positive et que l'urine des hommes porteurs d'un seminome possède la même propriété. L'intéressant serait de savoir si cette réaction possède la même positivité dans les cancers extragénitaux. »

Une première série d'expériences porte sur 20 cas dont 5 seulement génitaux. Sur ces 20 cas, tous à un

degré avancé d'évolution *M. Aron* a obtenu 16 fois une réaction absolument manifeste sans qu'elle se montre plus accentuée dans les cancers génitaux que dans les cancers extragénitaux (sein, estomac, rectum). Sur 4 cas à réaction douteuse, l'examen microscopique montrait indubitablement un début de réaction avec dilatation kystique.

La proportion des réactions positives a donc été de 80 %.

La même proportion a été atteinte dans un autre lot de 80 cas de cancer.

A la suite d'une nouvelle série de recherches *M. Aron* précise dans le « Documentaire Médical » (mai 1935) l'ensemble des données que nous venons d'envisager.

« Quelques auteurs, poursuit-il, ont déjà abordé ce sujet mais il ne semble pas que leurs résultats aient donné des indications encourageantes. L'urine des malades atteints de cancers extragénitaux, dans les conditions de technique où ils se sont placés, ne s'est montrée active sur l'ovaire des animaux d'expérience que dans un faible pourcentage des essais pratiqués.

« A l'occasion des recherches que je mène depuis plus de deux ans sur la réaction du cortex surénal à certains extraits d'urines de cancéreux, *j'ai constaté, qu'au contraire, dans une proportion très considérable de cas de cancer, tant génitaux qu'extragénitaux l'urine renferme une quantité anormalement élevée d'un principe qui provoque une réaction caractéristique de l'ovaire de*

la lapine et qui mérite par conséquent de prendre place parmi les « gonado-stimulines »...

Pour la mise en évidence des « hormones sexuelles », il faut partir des quantités élevées d'urine.

Certains auteurs traitent les urines par l'alcool et le chloroforme.

M. Aron part d'une quantité de 1.500 cc.-1.800 cc. conservée sous toluol. Après l'élimination de ce dernier, on additionne l'urine de 3 fois son volume d'alcool à 95° dans un grand verre à pied et on agite. Un précipité se forme dont on hate la sédimentation en secouant le verre à plusieurs reprises. Après quelques heures on décante la partie du mélange redevenue limpide, on centrifuge le reste. Le centrifugat est repris par le sérum physiologique, à raison de 40-50 cc. en moyenne pour le précipité provenant d'un litre d'urine. On filtre. Le filtrat est injecté sous la peau à des lapins de 1.500-2.000 gr. à raison de deux fois 15-20 cc. par jour. L'animal est sacrifié deux jours après la dernière injection (cent heures après celle-ci, pour d'autres auteurs).

EN QUOI CONSISTE « LA REACTION OVARIENNE » ?

En quoi consiste la réaction déclenchée sur l'ovaire par l'injection d'urine provenant d'un néoplasique ?

C'est à cette question que nous essayerons de répondre en confrontant les travaux et les opinions des auteurs que nous avons déjà cité.

On sait que la « réaction de grossesse » d'Aschheim et Zondek se caractérise principalement dans les trois manifestations suivantes :

- 1° Dilatation folliculaire ou phase de maturation;
- 2° Apparition de fol. hémorragiques;
- 3° Apparition de corps jaune.

La réaction n° 1 n'est pas caractéristique de la grossesse. Les réaction n° 2 et n° 3 ou réaction de Z. sont spécifiques de l'état de gestation physiologique et, comme nous le verrons plus loin, de la forme pathologique de la grossesse (la grossesse molaire).

C'est l'hormone antehypophysaire qui est responsable de la réaction de Z., car c'est elle qui — abondante dans les urines de femmes enceintes — fait évoluer le follicule sur la femelle impubère en provoquant son ovulation et sa luteïnisation.

Quelle est la « réaction ovarienne » à l'injection de l'extrait des urines de cancéreux ?

Est-elle superposable à la réaction de grossesse ? La « crise pubertaire » observée sur la petite souris est-elle la même dans cette dernière que dans la néoplasie ?

MM. Fiessinger et Moricard dans l'étude qu'ils ont fait sur l'urine d'une femme atteinte de cancer de l'utérus, affirment avoir constaté, dans un cas, *une apparition d'effet de luteïnisation* d'ovaire de souris, pour des doses d'extrait correspondant à 2,5 cc. d'urine. Un mois après la fin d'un traitement radiothérapique, l'effet de luteïnisation n'était plus obtenu qu'avec des doses correspondant à 100 cc. d'urine. L'étude des urines d'un

autre groupe de malades, poursuivent les mêmes auteurs, a permis de rencontrer un extrait qui s'est montré capable de produire seulement la maturation folliculaire. Secondairement purifié, cet extrait s'est montré actif à des doses variant entre 15 cc. et 200 cc. *Ils ont pu obtenir ainsi un effet pur et massif de maturation folliculaire sans transformation luteinique.*

M. Aron, après avoir noté, par laparatomie, les caractères morphologiques de l'ovaire, étudie, comparativement, la réaction ovarique. D'une manière générale cette dernière consiste en 1° dilatation des follicules ; 2° apparition de follicules hémorragiques ; 3° même transformation en corps jaune.

On s'aperçoit vite que ces caractères sont superposables à ceux de la réaction de Z.

Quelle est pourtant la caractéristique la plus manifeste ?

Le premier degré pouvant aller jusqu'à la transformation kystique, s'observe beaucoup plus fréquemment. Déjà évidente à l'examen macroscopique, dès l'autopsie, la réaction se confirme à l'examen microscopique.

Les cancers extragénitaux ont donné, avec la technique de M. Aron des réactions dont la gamme d'intensité est de même ordre que pour les cancers génitaux, et qui à leur degré le plus marqué, ne le cèdent en rien à ces derniers. Les sarcomes ne font pas exception et les extraits urinaires de malades qui en sont atteints modifient l'ovaire dans le même sens que les tumeurs épithéliales.

La réaction est le plus souvent franche, tantôt plus discrète ou douteuse. Elle ne s'est montré nulle que dans un très faible pourcentage des essais. La proportion des réponses nettement positives est, dans la statistique propre de M. Aron, d'environ 70 pour cent...

Les expériences de Smith, Lang, Evans, etc., ont montré que les réactions de l'animal d'expérience à l'injection d'urine de femme enceinte sont les mêmes que celles obtenues par administration d'extrait hypophysaire.

Smith et Simpsen remarquent, avec les urines de grossesse, en dehors des modifications génitales, d'autres manifestations, attribuables toutes aux hormones hypophysaires, et, suivant une notion moderne à la « mitosine » antéhypophysaire (augmentation du poids du corps, augmentation du poids des organes ; le métabolisme exagérément accru ; acromégalogigantisme expression de la splachnomégalie générale).

Quant à *Lang* et *Evans*, ceux-ci obtiennent sur leur animal : 1) la luteïnisation de l'ovaire et 2° une augmentation de la croissance allant jusqu'au gigantisme ; (donc deux effets différents : un effet gametotrope et un effet somatotrope).

Nous avons vu plus haut la similitude entre les caractéristiques et les modifications de l'ovaire déclenchées par l'urine des néoplasiques et les attributs de « la réaction de grossesse ».

Capables de déclencher la « crise pubertaire » de l'ovaire, les hormones des urines des cancéreux s'apparentent étroitement à celles véhiculées par les urines de

femmes enceintes de même qu'à celle élaborées par l'antéhypophyse.

Mais il est schématique de croire que le « test ovarien, déterminé par la dynamique hormonale des urines de cancéreux, se réduit simplement à la folliculation ovarienne et permet ainsi le diagnostic différentiel avec le test de grossesse.

Si la dilatation folliculaire est plus manifeste dans le premier test dont nous parlons, la réaction de luteïnisation se rencontre aussi. Et d'ailleurs on ne doit pas s'attendre à avoir toujours la même réaction, en étendue et en intensité. Car l'importance des manifestations ovariennes dépend pour une large part de l'état de maturité relative des follicules au moment de l'injection ou, en un mot, des dispositions physiologiques de l'organe — ébranlé par la « sécrétion vivante » — et surtout de sa « quantité agissante ».

Si, en effet, on peut voir aussi bien la folliculation que la luteïnisation de l'ovaire, cela n'est pas dû, à notre sens, à deux principes hormonaux différents et antagonistes, mais à un principe unique dont le potentiel d'énergie change suivant les conditions matérielles où il est appelé d'agir.

C'est d'ailleurs la tendance qui commence à se dessiner de plus en plus, de considérer les réactions ovariennes (fol. et lut.) comme étant régies par des différences quantitatives d'une même hormone (l'action folliculante est obtenue, en effet, avec des doses faibles d'extrait d'hypophyse, la luteïnisation avec des doses fortes).

Contrairement donc à l'opinion de Z., qui croit à l'existence de deux Prolans à action spécifique, MM. *Fiessinger* et *Moricard* se rallient à l'hypothèse de *Courrier*, *Aron* et *Evans* qui admettent que l'hormone anté-hypophysaire, à action génitale produit à la fois le développement folliculaire et la transformation luteinique.

Car, comme le dit si bien *M. Moricard* (Obst. et Gynécologie, 1935) *l'effet caractéristique de l'action de l'hypophyse* (ou des urines véhiculant ses hormones) *sur l'ovaire n'est pas la formation de corps jaune mais un fait élémentaire et plus général, à savoir « le déclenchement de la mitose », réductionnelle, precessive de l'ovulation* (Moricard).

« *L'action gamétotrope* » de l'hormone hypophysaire est équivalente et superposable à « *l'action somatotrope* » de la même glande; — les hormones urinaires font de même — ici et là l'hypophyse agit en « *forçant la croissance* » et en déclanchant « *des mitoses* »...

TABLEAU SCHEMATIQUE
DES FORMES DE CANCER
DANS LESQUELLES ON A OBTENU
UNE REACTION POSITIVE

des formes de cancer dans lesquelles on a obtenu une réaction positive.

1° Cancer du col (80 % de carcinome génital suivant *Zondek*; même proportion suivant *Sternberg*) ;

2° Cancer du sein (métastase cutanée d'un cancer du sein : Aron).

3° Cancer de la langue (Engel) ;

4° Epithélioma de la tempe (*Harde, Henri, Batier*) ;

5° Epithélioma de la peau du front (*Harde, Batier*) ;

6° Cancer du rectum (Aron) ;

7° Cancer du larynx (Aron) ;

8° Cancer gastrique (Aron) ;

9° Chorioepiteliome ;

10° Epinéphrome ;

11° Sarcome du testicule (Aron) ;

12° Seminome.

LA SIGNIFICATION DE L'ELIMINATION URINAIRE
— CHEZ LES CANCEREUX —
DES HORMONES SEXUELLES

Comme nous avons vu, au cours de ce succinct exposé que nous venons de faire, l'élimination hormonale dans les urines des cancéreux — et la réaction ovarienne qu'elle déclanche — est une réalité, étant donnée la forte proportion de réactions positives obtenues par les différents chercheurs que nous avons cités. Cette proportion peut encore être favorablement déplacée « dans le sens de la généralité » par des précisions ultérieures.

Si cette élimination est un fait réel incontestable — pourtant non constant — quel est le sens et sa signification biologique ?

D'une manière générale, un principe endocrinien sort de l'organisme en s'éliminant par les humeurs, quand, trop abondant, l'excès de sa production n'est pas utilisé par l'organisme, qui ne peut tolérer qu'un taux défini à variations très limitées. En un mot une sécrétion vivante quitte l'organisme, quand elle est hyperabondamment sécrétée ou insuffisamment détruite, c'est-à-dire quand il y a surproduction.

Or, cette surproduction n'est qu'une résultante de l'hyperfonction.

Quant au « sens » de l'élimination hormonale que nous envisageons on est enclin d'y voir un phénomène

de même ordre que celui qui se produit lors de la gestation.

L'idée, généralement admise par les auteurs de considérer « la réaction de la grossesse » comme l'expression d'une hyperfonction de l'hypophyse amène Engel (Med Kl. 1930) — étant donné la similitude sinon l'identité de deux réactions que nous avons succinctement analysé — de croire qu'il y aurait à la base du cancer une même hyperfonction glandulaire. Nous avons vu au début de notre travail la certitude avec laquelle il précise la possibilité du diagnostic biologique du cancer, toutes les fois qu'on se trouvera devant une « réaction de grossesse », sans qu'il y ait « grossesse véritable » (et après avoir éliminé d'autres états où il y a un certain degré d'hyperpituitarisme).

Nous n'avons pas encore la possibilité d'affirmer un rapport de causalité entre cancer et fonction hypophysaire et de croire que la « croissance maligne » du cancer est sous la dépendance d'un état constitutionnel ou pathologique de l'hypophyse.

Et pourtant quelques expériences d'Engel — insuffisantes pour conclure mais demandant à réfléchir quant à leur portée — lui montraient suffisamment l'influence du facteur hypophysaire sur l'éclosion cancéreuse et sur la marche plus rapide de son accroissement, pour pouvoir, à l'appui des recherches ultérieures sur « la réaction ovarienne des urines des cancéreux », affirmer *l'influence proliférative certaine du facteur de croissance hypophysaire*. Il existe, en effet, d'après M. Morinard (Obst. et Gyn. 1935) *des relations certaines*

entre l'hormone antéhypophysaire et l'apparition de mitoses au niveau du soma et des gamètes. On peut penser, observe M. Morinard, que l'hormone dont nous parlons — appelée « *mitosine* » par l'auteur — agit directement sur le noyau de la cellule *ou sur le volume de celle-ci* ou bien en provoquant au niveau du protoplasme des phénomènes d'oxido-réduction auxquels succéderaient secondairement la division...

Il se pourrait alors qu'une dysharmonie quantitative de cette « *mitosine* » stimule trop la vie chimique de la cellule, en « forçant » sa croissance et par cela son flux mitotique (la croissance cellulaire est le prélude de toute division).

Facteur mitogénétique, l'hormone de croissance (« *mitosine* » de Moricard) est le véritable régisseur de la vie cellulaire et doit être conditionnée qualitativement et quantitativement ; et uniformément répartie dans les diverses pièces de notre organisme.

« *Surabondante* », notre maison s'écroulera sous le poids des cellules superflues poussées aux dépens de ses chambres primitives.

« *Déficiente* » ou modifiée, l'édifice organique en ressentira les effets. Sa peinture virile s'estompera.

Suivant son abondance, donc, l'humeur de la cellule change, et partant, la disposition physiologique de notre organisme.

« *Suffisamment* » abondante, et uniformément répartie, la cellule reste « calme », eutonique ; il y a harmonie de croissance, stabilité d'équilibre, et rythmicité toujours identique de sa multiplication.

« Pas assez », les cellules deviennent « tristes », hypotoniques (la vie cellulaire est presque éteinte).

« Plus abondante », les cellules sont « euphoriques », en état d'hypertonie harmonique, parce que sa distribution est, pourtant, uniforme.

« Trop abondante » la cellule perd complètement son harmonie, elle devient exubérante ; « hypervitale », « hypervirile », « hypertonique ».

Dans la splachnomégalie, en effet, où il y a hyperpersécrétion hypophysaire (hyperpituitarisme), les cellules se divisent « plus », leur croissance est « plus rapide », mais conserve toujours un rythme — nouveau, mais harmonique —, malgré l'accélération nette de leur métabolisme...

En parlant des effets, souvent contradictoires, de l'hypophyse sur la sphère génitale, nous nous étonnions de voir appliquer de si nombreuses étiquettes aux manifestations « d'une même vie glandulaire ».

Et nous pensions volontiers qu'il est possible pour « une sécrétion vivante » de revêtir — suivant l'ébranlement subi par la glande, suivant le rythme de son écoulement et sa quantité — des qualités différentes et un potentiel d'énergie différent.

Or, « l'ébranlement » commande « l'activité » de la petite usine, et nous connaissons tous le calme et l'harmonie d'une « production définie », comme nous connaissons aussi la nervosité et le désastre d'une « surproduction ». *Une différence ou un décalage quantitatif seul, suffit par conséquent d'imprimer à une sécrétion vivante une marque qualitative spéciale...*

Le décalage dont nous parlons existe dans la forme pathologique de la grossesse (nous parlons de la Môle hydatiforme), tumeur bénigne avec tendance à la malignité.

Résultant de l'évolution anarchique du tissu chorial, dont les cellules revêtent l'aspect des cellules néoplasiques (*Brindeau*), la Môle n'est-elle pas, biologiquement, sous la dépendance d'une *hypersécrétion considérable des hormones gonadotropes*?

L'élimination excessive de ces hormones au cours de « la gestation molaire » et qui permet son diagnostic biologique (la différence avec la gestation physiologique n'est qu'une question de degré et de quantité) parle grandement en faveur de cette façon de voir. Ce raisonnement, simple — nous l'avouons — mais non dépourvu de logique, pourrait être une réponse et une conclusion aux rapports de causalité existant entre l'hyperproduction ou l'« hypervirulence hormonale » et « l'incendie mitotique » qui est à la base du cancer.

Nous hésitons de le donner comme tel. En matière de cancer, il faut de la prudence et de la réserve.

Et il ne faut pas tromper notre désir d'apaiser les ravages causés par le cancer, en croyant — prématurément — avoir trouvé l'antidote, capable d'étouffer l'incendie déclenchée par « l'activité désordonnée » de la cellule cancéreuse... ni même la source d'où on pourrait le puiser.

Mais n'écartons pas, à priori, tout raisonnement simple, quand celui-ci n'est qu'une résultante d'une somme de faits matériels indéniables s'enchaînant logi-

quement. C'est pourquoi nous nous abstenons d'affermir la portée « des rapports de causalité » et du « sens de l'élimination » dont nous parlions, en poussant davantage l'analyse des faits que nous avons entreprise...

Nous voulons, pourtant, relater brièvement un autre fait qui, toujours dans le cadre de la question qui nous occupe, ne nous paraît pas dénué d'intérêt.

Nous voulons parler des rapports du cancer et de la grossesse.

Si on interroge la clinique sur cette question, la réponse est presque toujours la même : *l'influence de la grossesse sur le cancer est particulièrement néfaste.*

« Son évolution est plus rapide comme si le néoplasme gagnait un surcroît d'activité. »

Nous voyons ici, quant à nous, la rencontre de « deux activités communes » dont la somme mathématique augmente leur potentiel dynamique. L'arrivée de la grossesse a, peut-être, déversé dans l'organisme des nouveaux torrents virulents qui inondaient déjà celui-ci, et qui venaient de la même source... endocrinienne.

La malignité accrue du cancer pendant la grossesse est sous la dépendance de l'hyperfolliculinisme de gestation (Schokaert). Et l'influence proliférative de la folliculine est prouvée par l'expérience.

Après injection de folliculine, Sabrasez, Chuiton et Gineste (C.R. Soc. Biol. 1934) obtiennent chez le rat blanc une « *hyperplasie des glandes tégumentaires et adénomatose sudoripare.* Ils trouvent des nombreuses *amytoses*. Chez une femelle d'une de leur série d'expériences (injection de folliculine sans incision de la pa-

roi), *une des glandes mammaires s'est hypertrophiée*. L'animal a été sacrifié après 13 injections de folliculine et, disent ces auteurs, « nous avons vu *que cette petite tumeur correspondait histologiquement à un état adéno-fibromateux de la glande mammaire* »...

Cancer et grossesse paraissent donc être soutenus par la même dynamique hormonale, paraissent se diagnostiquer par le même test biologique — *la réaction ovarienne est de même ordre dans ces deux états à « prolifération active »* — et s'influencent mutuellement dans le sens d'une évolution anormale.

Citons, pour conclure ce chapitre, cette phrase de M. Aron, qui, après avoir confirmé la réalité de l'élimination hormonale — que notre petit travail a essayé d'analyser — considère avec réserve, mais avec autant d'espoir que « la détection de substances particulières dans l'urine des cancéreux, est une acquisition apte à susciter des nouvelles recherches et, peut-être, à orienter la cancérologie sur une voie nouvelle »...

DEDUCTIONS THEORIQUES

Des multiples analogies existant entre la « soif proliférative » de la cellule cancéreuse aboutissant à la « masse cellulaire néoplasique », et la tempête mitogénétique qui est à l'origine de la « masse cellulaire vivante », certains auteurs ont vu, plus qu'une ressemblance superficielle et morphologique, une identité de

phénomènes biologiques. La prolifération de la cellule cancéreuse est apparue à ces auteurs comme étant calquée sur la prolifération embryonale. La cellule néoplasique ne serait-elle pas un petit embryon renfermant déjà le dynamisme prolifératif — régi par un complexe hormonal — tout comme la cellule bisexuelle (née de la fusion de deux éléments indéfférents) conduira par une prolifération active à l'édifice cellulaire embryonnaire?

L'ensemble de ces vues a conduit vers la conception « de la fécondation cellulaire » dans le cancer, et dont nous tracerons rapidement le schéma.

L'intimité et « l'énergie » de cette fécondation a été, et est encore de nos jours, grandement discutée.

En France, *Hallion* a le premier formulé cette conception en supposant « entre deux cellules que le hasard a mis en présence, mais deux cellules de même nature, de même tissu, la possibilité d'une fusion, d'un échange nucléaire, sorte de rajeunissement karyogamique qui est suffisant pour que ces cellules acquièrent une puissance prolifératrice nouvelle ».

Avec *Moscowitz* (*Medizinische Kl.; Wiener Med. Wochenschrift*, 1932), la question devient d'actualité et est fréquemment discutée dans les milieux scientifiques viennois.

Nous n'avons pas l'intention de développer sa théorie, riche en idées originales, ingénieuse dans sa forme, mais complexe quant à ses détails.

Partisan de la « *crise de rajeunissement karyogamique* » *Moscowitz* met ce rajeunissement sous la dépendance de l'*autogamie*, « *les cellules résultantes s'em-*

parant d'un sexe différent, donc capables d'échanger entre elles leur appareil nucléaire »... Donc il y aurait d'abord autogamie et copulation en second lieu. Une notion nouvelle est largement discutée et définie par cet auteur.

C'est la notion de l'*épistase cellulaire*. Sans analyser ce terme, contentons-nous de noter que « l'épistase » *fixe la stabilité sexuelle de la cellule*. Suivant que l'épistase est forte ou faible, la stabilité sexuelle de la cellule sera plus ou moins assurée.

D'après Moscovitz, la forte épistase sexuelle nous préserve du carcinome et la *disparition de la tension sexuelle avec la vieillesse déclenche l'autogamie*.

Il en résulte que les sujets intersexuels même d'apparence normaux et à fonction sexuelle normale sont exposés à faire du cancer à cause de leur épistase minime.

« Le trauma (énergie mécanique) et le goudron (énergie chimique) en provoquant une régénération augmentée, diminue la zone indifférentielle des tissus, ce qui correspond à un vieillissement local... déclenchant l'autogamie. Nous pourrions citer à cet effet l'observation de Paula A.F. Tibirica (C.R. Soc. Biol. 1935), qui ont noté, au cours de leurs expériences sur la croissance des dents, « l'apparition de néoplasmes malins chez des rats dont ont cassé les incisives une fois par semaine pendant 6-8 mois respectivement ». Les auteurs affirment catégoriquement des rapports de causalité entre le traumatisme expérimental et l'apparition

du néoplasme... Quel est pourtant l'agent de cette autogamie ?

Les expériences de Loeb et Delage ont démontré la possibilité de déclencher artificiellement la sciziparité. Ils opèrent sur les infusoires à l'aide d'une solution saline simple.

Pour la cellule organisée humaine (biologiquement, une « albumine organisée »), l'agent de l'autogamie (remplaçant l'énergie spermatique) doit être physiquement et chimiquement plus complexe, comme plus complexe est aussi la trame organique de la cellule humaine.

L'énergie spermatique peut, en effet, être remplacée par une autre énergie, chimique (goudron), ou mécanique (trauma).

M. Moscowitz croit que *les cellules du corps ont une tendance sexuelle innée qui est activée ou inhibée par les hormones sexuelles.*

Ne serait-ce pas ces mêmes hormones qui, jouant dans la « fécondité biologique », présideraient à l'exemple de la pensée de Hallion à la « *fécondation cellulaire néoplasique* » ? !

Dans ce cas « la solution déclenchente » de la scizogamie cancéreuse s'apparenterait au complexe hormonal de la szizogamie embryonale, et agirait sur la cellule organisée humaine — *pour la féconder, pour l'accroître, pour la diviser* — de même que la solution de Loeb agit sur les cellules moins organisées des infusoires.

« La fécondation cellulaire néoplasique » s'apprécierait donc par le même test biologique que la fécondation... tout court.

Ce sont là des vues nouvelles qui doivent être contrôlées et dont l'étude doit être grandement étendue comme aussi le problème que nous avons analysé au cours de ce travail.

Si, en effet, l'élimination hormonale chez les cancéreux s'avérait réelle et si, par sa généralisation elle permettait le diagnostic biologique de la « prolifération éoplasique » (comme elle permet celui de la prolifération embryonale), les déductions pathogéniques qu'elle inspire enlèveraient une partie des inconnues que met devant l'esprit du praticien le décevant problème qu'est le cancer.

CONCLUSIONS

1° A la suite des travaux d'Aschheim et Zondek, les expériences de contrôle d'Engel, Moscovitz, Fiessinger et les données récentes d'Aron la question de l'élimination urinaire des hormones sexuelles chez les cancéreux, commence à s'éclaircir.

2° La proportion des résultats positifs, faible dans la statistique des premiers chercheurs, a été, par des modifications de technique appropriées, largement augmentée dans les travaux récents;

3° La réaction obtenue dans le cancer n'a ni la constance, ni l'intensité de la réaction obtenue dans la grossesse, mais cette recherche mérite d'être prise en considération et rien ne s'oppose à espérer que, par sa généralisation, la « réaction ovarienne » dont nous parlons, devienne un test d'appréciation biologique de l'état néoplasique.

4° La technique de cette recherche est voisine de celle d'Aschheim et Zondek et a été mise au point par Aron.

5° Nous avons indiqué, d'après les différents auteurs, les détails de la réaction ovarienne qui déclanche chez l'animal d'expérience l'injection d'urine de cancéreux. Ces détails sont — sinon identiques — du moins cal-

qués sur ceux que montre la réaction ovarienne des urines de femmes enceintes.

6° L'intensité de la réaction dépendant pour une large part de l'état de maturité relative des follicules avant l'injection.

7° Quant à la signification de cette élimination — et il doit y en avoir une — celle-ci prête encore à toute hypothèse.

8° Le déterminant biologique de la réaction de grossesse étant (on sait) un état d'hyperproduction hypophysaire ; et la réaction déclanchée par les urines des cancéreux étant de même ordre, on serait tenté d'admettre à la base de cette élimination un même état d'hyperproduction.

9° La présence, en excès, d'hormones dans l'organisme des cancéreux permet de faire quelques hypothèses :

a) Un excès hormonal est-il capable de déterminer la formation d'un cancer dans un tissu prédisposé — altéré par une lésion inflammatoire ou autre et de ce fait en déséquilibre physico-chimique ?

b) Un excès hormonal est-il capable de favoriser le développement d'un cancer, au début ?

c) L'excès hormonal serait-il dû à la présence même du cancer ?

10° On pourrait répondre de la façon suivante aux deux premières questions :

L'hyperfonctionnement hormonal n'est pas capable de produire le cancer, mais il peut exciter la puissance mitotique des cellules cancéreuses et favoriser son

extension sur place et peut-être son potentiel métastatique ; c'est dire que l'hyperfonctionnement hormonal peut aggraver l'évolution du cancer

A cet effet, la rencontre du cancer et de la grossesse et la malignité accrue que celle-ci apporte à celui-là serait un exemple démonstratif de cette hypothèse.

11° A la troisième question on pourrait répondre que le développement du tissu cancéreux provoquerait l'hyperfonctionnement de l'hypophyse et sa sécrétion excessive ; il y aurait alors un « cercle vicieux pathologique », le cancer produisant l'hyperfonctionnement hypophysaire et l'hormone hypophysaire favorisant davantage l'activité proliférative des cellules cancéreuses.

Vu : *Le Doyen*,
M. ROUSSY.

Vu : *Le Président de Thèse*,
M. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

ARON. — Présence d'une « gonado-stimuline dans l'urine des malades atteints de tumeur maligne.

1° *Documentaire Médicale*, **ma i1935**.

2° *C.R. de l'Ass. des Anatomistes*, 1935.

3° *Presse Médicale* n° 52, 1935.

4° *Bull. de l'Ass. Française pour l'étude du cancer*: t. XX. n° 5, juin, 1934.

ASCHHEIM. — Weitere Untersuchungen über Hormone und Schwangerschaft. Das Vorkomen des Hormons im Haren der Schwangeren. *Arch. f. Gyn.* Bd. 132, 1927.

BROUHA et SIMONNET. — Recherche sur la distribution de la folliculine dans l'organisme. *C.R. Soc. Biol.* Vol. 97, n° 23, 1930.

ENGEL. — Krebs und Hypophyse. *Med. Kl.* Bd XXVI, H. 48, 1930.

FERRO. — Sulla reazione A.Z. per la diagnosa biologica del tumore. *Tumori* n° 6.

FICHERA. — Sulla ipetrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione. *Boll. della R. Acc di Roma A XXXI Fasc. III.*

HARDE, HENRI, BATIER. — Elimination de folliculine dans les urines néoplasiques. C.R. Soc. Biol. 1934.

KLEIN et ARON. — Les hormones préhypophysaires dans l'urine chez les femmes enceintes. Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn. n° 4, 1931.

MORICARD. — Sur les hormones sexuelles. Obst. et Gyn. 1935.

PAULA A. F. TIBIRICA. — Curieuse apparition de néoplasme malin traumatique. C.R. Soc. Biol., 1935.

SABRASEZ, CHUITON. — Action hyperplasique des injections de folliculine. C.R. Soc. Biol., 1934.

SCHOKAERT. — Cancer et grossesse. Bruxel Medical.

